

(5)

Int. Cl. 2:

A 61 K 7/00

A 61 K 7/44

(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

(10)

Offenlegungsschrift 26 17 817

(21)

Aktenzeichen: P 26 17 817.6

(22)

Anmeldetag: 23. 4. 76

(43)

Offenlegungstag: 10. 11. 77

(30)

Unionspriorität:

(54)

Bezeichnung: Entzündungshemmer für kosmetische Präparationen

(71)

Anmelder: Henkel & Cie GmbH, 4000 Düsseldorf

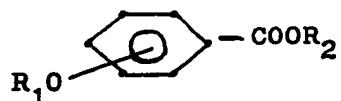
(72)

Erfinder: Möller, Hinrich, Dipl.-Chem. Dr., 4000 Düsseldorf;
Thimm, Hans-Joachim, Dr.med.vet., 4010 Hilden

2617817

Patentansprüche

1. Verwendung von Alkoxybenzoësäureestern der allgemeinen Formel



in der R_1 für einen Alkylrest mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen und R_2 für einen Alkylrest mit 1 - 8 Kohlenstoffatomen, einen Cyclohexylrest, einen Phenylrest oder Benzylrest stehen, als Entzündungshemmer in kosmetischen Präparaten.

2. Verwendung von Alkoxybenzoësäureestern nach Anspruch 1 als Entzündungshemmer in Sonnenschutz- bzw. Sonnenbrandbekämpfungsmitteln.
3. Verwendung von Alkoxybenzoësäureestern nach Anspruch 1 und 2 in einer Menge von 0,01 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gewichtsprozent, bezogen auf die gesamte Präparation.
4. Verwendung von Alkoxybenzoësäureestern nach Anspruch 1 - 3 als Entzündungshemmer in Sonnenschutzmitteln in Kombination mit üblichen UV-Filtersubstanzen.
5. Verwendung von Alkoxybenzoësäureestern nach Anspruch 4, wobei die Menge an UV-Filtersubstanz 1 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 2 bis 6 Gewichtsprozent, bezogen auf das gesamte Sonnenschutzmittel, beträgt.

709845/0110

Düsseldorf, den 21.4.1976
Henkelstraße 67

Henkel & Cie GmbH
Patentabteilung
Z/Pm.

2617817

P a t e n t a n m e l d u n g

D 5375

Entzündungshemmer für kosmetische Präparationen

Gegenstand der Erfindung sind Entzündungshemmer für kosmetische Präparationen, insbesondere für Sonnenschutz- und Sonnenbrandbekämpfungsmittel, auf Basis von Alkoxybenzoësäureestern.

Es wurde gefunden, daß Alkoxybenzoësäureester der allgemeinen Formel



in der R₁ für einen Alkylrest mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen und R₂ für einen Alkylrest mit 1 - 8 Kohlenstoffatomen, einen Cyclohexylrest, einen Phenylrest oder Benzylrest stehen, in hervorragendem Maße als Entzündungshemmer in kosmetischen Präparationen geeignet sind.

Ganz besondere Bedeutung kommt den Produkten als entzündungshemmende Mittel in Sonnenschutz- bzw. Sonnenbrandbekämpfungsmittern zu. Bei dem Einsatz in Mitteln zur Verhütung des Sonnenbrandes werden die erfindungsgemäßen entzündungshemmenden Produkte vorzugsweise in Kombination mit üblichen Ultraviolet-Filtersubstanzen verwendet.

- 2 -

709845/0110

3

2617817

Die Herstellung der erfindungsgemäß als Entzündungshemmer einzusetzenden Alkoxybenzoësäure ester kann nach an sich bekannten Verfahren erfolgen. So lassen sie sich z.B. aus den entsprechenden Alkoxybenzoësäuren und Alkoholen durch Veresterung unter Zusatz eines wasserbindenden Mittels, wie beispielsweise Schwefelsäure, oder durch azeotrope Entfernung des gebildeten Wassers gewinnen. Eine andere Möglichkeit zur Herstellung der erfindungsgemäß zu verwendenden Produkte besteht in der Alkoholyse der entsprechenden Carbonsäurechloride.

Erfindungsgemäß einzusetzende Verbindungen stellen beispielsweise Anissäuremethylester, Anissäureäthylester, Anissäure-propylester, Anissäureisopropylester, Anissäurebutylester, Anissäureisobutylester, Anissäure-sek.butylester, Anissäure-tert.butylester, Anissäure-1-pentylester, Anissäure-2-pentylester, Anissäure-3-pentylester, Anissäure-2,2-dimethylpropylester, Anissäurehexylester, Anissäurecyclohexylester, Anissäureheptylester, Anissäureoctylester, Anissäure-2-äthylhexylester, Anissäurebenzylester, Anissäurephenylester, m-Methoxybenzoësäureäthylester, m-Methoxybenzoësäurepropylester, m-Methoxybenzoësäureisopropylester, m-Methoxybenzoësäure-2-äthylhexylester, o-Methoxybenzoësäuremethylester, o-Methoxybenzoësäureäthylester, o-Methoxybenzoësäure-2,2-dimethylpropylester, o-Methoxybenzoësäurebenzylester, p-Äthoxybenzoësäureäthylester, p-Äthoxybenzoësäurepropylester, p-Äthoxybenzoësäureisopropylester, p-Äthoxybenzoësäure-tert.butylester, p-Propoxybenzoësäureäthylester, p-Propoxybenzoësäurepropylester, p-Propoxybenzoësäure-2-äthylhexylester, p-Isoproxybenzoësäureäthylester, p-Butoxybenzoësäureäthylester, p-tert.-Butoxybenzoësäureäthylester, p-(2,2-Dimethyl-propoxy)-benzoësäureäthylester, p-Hexyloxybenzoësäureäthylester dar.

- 3 -

709845/0110

4

2617817

Die erfindungsgemäß inzu setzende Verbindungen sind farblose, kristalline oder flüssige Substanzen, die sich durch eine gute entzündungshemmende Wirkung bei guter physiologischer Verträglichkeit, insbesondere guter Hautverträglichkeit, auszeichnen.

Bei dem Einsatz in Sonnenschutzmitteln, die zur Verhütung des Sonnenbrandes dienen, werden die erfindungsgemäß zu verwendenden Alkoxybenzoësäureester vorzugsweise in Kombination mit üblichen Ultraviolet-Filtersubstanzen benutzt, wie zum Beispiel p-Aminobenzoësäureäthylester, -propylester, -butylester, -isobutylester, -monoglycerinester, p-Dimethylaminobenzoësäureäthylester, -amylester, p-Diäthylamino-benzoësäureäthylester, -amylester, p-Methoxy-zimtsäureester, p-Amino-, p-Dimethylamino-zimtsäureester, Salicylsäure-menthylester, -homomenthylester, -äthylenglykolester, -glycerinester, -2-äthylhexylester, -tert.butylester, -bornylester, -phenylester, Triäthanolammoniumsalz der Salicylsäure, Anthranilsäurementhylester, -bornylester, p-Methoxizimtsäure-3-äthoxyäthylester, -2-äthylhexylester, p-Acetamidozimtsäure-isopropylester, 2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-n-octoxy-benzophenon, 4-Phenylbenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon-5-sulfonsäure, 4-Phenylbenzophenon-2-carbonsäure-isooctylester, 7-Äthylamino-4-methylcumarin, 7,8-Dihydroxycumarin, 6,7-Dihydroxycumarin, 7-Hydroxycumarin, 4-Methyl-7-hydroxycumarin, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure, Natrium-3,4-dimethoxyphenylglyoxylat, Butylbenzalaceton, Benzalacetophenon, 3-Benzyliden-D,L-campher, 3-(p-Methylbenzyliden)-D,L-campher und Urocaninsäure.

- 4 -

709845/0110

S

2617817

Bei dem Einsatz als entzündungshemmend Substanzen können die erfindungsgemäß Alkoxybenzo säur ster in flüssige, pastöse oder feste kosmetische Zub reitungen eingearbeitet werden, wie z.B. wäffrige Lösungen, wäffrige Suspensionen, Emulsionen, Lösungen in organischen Lösungsmitteln, Ölen, Salben, Cremes, Stifte oder Puder. Die Präparationen können den verschiedensten Zwecken dienen, wie allgemeine Hautwasser mit entzündungshemmender Wirkung, Rasierwasser, Wasser, Stifte oder Lotionen gegen Insektenstiche, Rasierpuder, Babypuder, -cremes oder -lotionen, insbesondere aber als wäffrige, emulsionsartige, ölige oder pastöse Sonnenschutz- bzw. Sonnenbrandbekämpfungsmittel.

Bei diesem Einsatz als entzündungshemmende Substanzen werden die erfindungsgemäßen Alkoxybenzoësäureester in Mengen von 0,01 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gewichtsprozent, bezogen auf den gesamten Ansatz des kosmetischen Mittels, verwendet. Werden die erfindungsgemäßen Alkoxybenzoësäureester in Sonnenschutzmitteln in Kombination mit UV-Filtersubstanzen eingesetzt, so beträgt die Menge der UV-Filtersubstanzen 1 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 2 bis 6 Gewichtsprozent, bezogen auf das gesamte Sonnenschutzmittel.

Die nachfolgenden Beispiele sollen den Gegenstand der Erfindung näher erläutern, ohne ihn jedoch hierauf zu beschränken.

- 5 -

709845/0110

6

2617817

B e i s p i e l e

Zunächst soll die Herstellung der erfindungsgemäß zu verwendenden Alkoxybenzoësäureester beschrieben werden.

A) Anissäure-n-propylester

Zu einer Mischung von 316 g (5,28 Mol) n-Propanol und 300 ml Pyridin wurden unter Rühren und Kühlen 230 g (1,32 Mol) Anisoylchlorid getropft. Anschließend wurde 3 Stunden auf 110°C erwärmt, in Eis/Wasser gegossen, unter Kühlung mit halbkonzentrierter Salzsäure neutralisiert und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Ätherphase ergab die fraktionierte Destillation des Rückstandes

227 g (89 % d.Th.) vom Sdp. 83 - 85°C/0,05 Torr
 n_D^{20} : 1,5198 (Beilstein 10, II, S. 97: Sdp. 176°C/45 Torr)

B) Anissäuremethylester

Schmp. 48°C (Beilstein 10, II, S. 95. 49°C)

C) Anissäureisopropylester

Sdp. 88°C/0,05 Torr, n_D^{20} : 1,5128
 (Beilstein 10, III, S. 307; n_D^{20} : 1,5107)

D) Anissäurebutylester

Sdp. 121°C/0,9 Torr, n_D^{20} : 1,5152
 (Beilstein 10, II, S. 97: n_D^{20} : 1,5141)

E) Anissäure-tert-butylester

Sdp. 104°C/1,0 Torr, n_D^{20} : 1,5085
 (Beilstein 10, III, S. 308; Sdp. 162-162,5°C/2,5-3 Torr)

- 6 -

709845/0110

2617817

F) Anissäure-2,2-dimethylpropylesterSdp. 115°C/0,8 Torr, n_D^{20} : 1,5058G) AnissäurebenzylesterSdp. 164°C/0,7 Torr, n_D^{20} : 1,5787

(Beilstein 10, III, S. 311; Sdp. 150-155°C/1,0 Torr)

Die nachfolgenden Ausführungen sollen die entzündungshemmenden Eigenschaften der erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen sowie ihre Eignung für kosmetische Präparationen, insbesondere Sonnenschutz- bzw. SonnenbrandbekämpfungsmitTEL, aufzeigen.

Bei den nachstehend aufgeführten Untersuchungen wurden die erfindungsgemäß zu verwendenden Alkoxybenzoësäureester auf ihre entzündungshemmenden Eigenschaften geprüft. Zuvor wurde eine orientierende Untersuchung ihrer Toxizität durchgeführt, um für die weiteren Untersuchungen die Test-Dosierungen festlegen zu können.

Als Prüfung zur Beurteilung der Verbindungen bezüglich ihrer Eignung zur Hemmung der durch einen Sonnenbrand hervorgerufenen Entzündungen wurde der Rattenpfötchen-Test verwendet, wie er von F. Kemper in der Zeitschrift "Arzneimittelforschung" 10 (1960), S. 777 beschrieben ist. Zur Erzeugung des Ödems wurde den Versuchstieren 0,1 ml 6 %ige Dextranslösung in die rechte Hinterpfote ca. 5 mm tief zwischen der zweiten und dritten Zehe injiziert. Während den Kontrolltieren nur die Dextranslösung verabfolgt wurde, erhielten die Versuchstiere 30 Minuten vor deren Injektion die verschiedenen Prüfsubstanzen in der in der Tabelle angegebenen Menge injiziert bzw. per os verabreicht. Das Volumen der Pfoten wurde mit dem von F. Kemper und G. Amelin in der "Zeitschrift für die

709845/0110

- 7 -

P

2617817

gesamt experimentelle Medizin" 131 (1959), Seite 407 näher beschriebenen elektrischen Volumen-Meßgerät bestimmt. Die Messungen erfolgten 30 Minuten nach der Injektion der Dextranlösung. Zum Vergleich wurde stets die linke unbehandelte Pfote zu den genannten Zeiten mitgemessen. Aus den Werten für die Schwellung bei Tieren, die mit der Prüfsubstanz behandelt worden waren und unbehandelten Tieren 30 Minuten nach der Dextraninjektion errechnete sich der Grad der Hemmung des Ödems in Prozent derjenigen Schwellung, die bei Tieren auftrat, die keine Prüfsubstanz erhalten hatten.

Als weiterer Rattenpfötchen-Test wurde die von C.H. Winter im J. of pharmac. and experiment. Therap. Bd. 141 (1963), Seite 369 beschriebene sogenannte Amputations-Methodik verwendet. Bei diesem Verfahren werden die Versuchstiere 3 Stunden nach der Injektion des entzündungsauslösenden Stoffes getötet, und die Pflotengewichte werden festgestellt. In diesen Untersuchungen wird als entzündungsauslösendes Produkt Carrageenin eingesetzt. Die Hemmung der Entwicklung des Ödems der Rattenpfoten durch die Prüfsubstanz, die 1 Stunde vor Auslösung der Entzündung oral verabreicht wird, dient als Gradmesser der Wirkung und wird in Prozenten ausgedrückt.

Aufgrund allgemeiner Erfahrungen können die Ergebnisse der Rattenpfötchenteste als Grundlage für die Beurteilung einer Verbindung als Sonnenbrandbekämpfungsmittel dienen.

Ferner wurde ein UV-Test an haarlosen Mäusen durchgeführt, der gleichfalls eine Aussage über die Brauchbarkeit der Substanzen als Sonnenbrandbekämpfungsmittel gestattet. Die haarlosen Mäuse wurden am Rücken mit einer UV-Lampe aus 60 cm Entfernung 30 Minuten lang bestrahlt, wodurch eine

9

2617817

Hautentzündung ausg löst wurd . B i d n Versuchstieren erfolgte die V rabreichung d r Prüfsubstanzen durch interperitoneal Injektion bzw. per s im Anschluß an die B - strahlung, während die Kontrolltiere keine Nachb handlung erhielten. Die Dosierung der Prüfsubstanzen war die gleiche wie im Rattenpfötchen-Test. Der Grad der Ödembildung wurde durch Messung der Hautfaltendicke nach 30 Stunden bestimmt. Aus dem Vergleich der Veränderung der Hautfaltendicke durch die Bestrahlung bei behandelten Versuchstieren mit der Veränderung der Hautfaltendicke bei Tieren, die zwar bestrahlt, aber nicht behandelt wurden, wurde der Grad der prozentualen Hemmung des Erythems bestimmt, der in der nachfolgenden Tabelle angegeben ist.

Als weitere Prüfung wurde der UV-Erythemtest an Meerschweinchen vorgenommen. Zu diesem Zweck wird der Rücken der Versuchstiere durch Scheren und Behandeln mit einer Enthaarungscreme von Haaren befreit. Die Versuchstiere werden dann 8 Minuten bestrahlt und im Anschluß an die Bestrahlung auf den markierten Testfeldern mit den Testlösungen oder Salben behandelt. Nach 30 Minuten erfolgt der zweite Auftrag, die dritte und die folgenden Behandlungen folgen nach jeweils 60 Minuten. Nach 6 Stunden ab Bestrahlung werden die Tiere abgewaschen, getrocknet und visuell bewertet. Die Auswertung wird am nächsten Morgen wiederholt und aus beiden Auswertungen der Mittelwert für jede Substanz berechnet. Dabei werden als bestrahlte und unbehandelte Kontrollpunkte die beiden Bestrahlungsflecken direkt hinter den Ohren gewählt. Deren Rötungsintensität wird gleich 0 gesetzt. Verschwinden der Rötung bei den behandelten Stellen wird mit Pluspunkten bis + 4 (kein Fleck mehr erkennbar) und Verstärkung der Rötung mit Minuspunkten bis -4 (Blasenbildung) bewertet. Die Summ der Bewertungen aus beiden Auswertungen, ins Verhältnis

- 9 -

709845/0110

10

2617817

Gesetzt zur Tierzahl mal 8 als Höchsterreichbarem (= 100 %), ergibt den prozentualen Hemmwert der Substanz. Die auf diese Weise ermittelten Hemmwerte sind in nachfolgender Tabelle unter der Rubrik "UV-Erythem Meerschweinchen" aufgeführt.

Bei den - wie vorbeschrieben - durchgeföhrten Untersuchungen wurden für die einzelnen Substanzen die in nachstehender Tabelle 1 aufgeföhrten Werte ermittelt.

- 10 -

709845/0110

T a b e l l e 1Entzündungshemmende Eigenschaften und orientierende Toxizität

Prüf- substanz	orientie- rende Toxizität (g/kg)	Rattenpfotenteste			UV-Ödem haarlose Maus 5% in Vase- line - Hem- mung n.30h (%)	UV-Erythem Meerschwei- chen 5%ige Tink- tur - Hem- mung (%)	2617817
		Carrageeninödem Dosis(p.o.) Hemmung (mg/kg) (%)	Dextranödem Dosis(p.o.) Hemmung (mg/kg) (%)	Hemmung (%)			
A	>1,0	1000	12	1000	25	49	60
B	>1,0	1000	18	1000	28	41	31
C	>1,0	1000	9	1000	20	38	40
D	>1,0	1000	11	1000	9	36	51
E	>1,0	1000	41	1000	11	30	43
F	>1,0	1000	30	1000	15	35	48
G	>1,0	1000	19	1000	5	31	46

709845/0110

- 11 -

12

2617817

Nachfolgend werden noch einige Beispiele für die erfindungsgemäßen Substanzen enthaltende kosmetische Zubereitungen aufgeführt.

1. Zur Herstellung eines Sonnenschutzöls werden

20 g Anissäure-n-propylester

30 g Menthylsalicylat

unter Erwärmung feinst in 100 g Paraffinöl suspendiert,
und danach wird bei ca. 25°C mit den folgenden weiteren
Bestandteilen

300 g lecithinhaltiges Pflanzenöl

400 g Olivenöl

100 g Isopropylmyristinat

100 g Purcellinöl

innigst vermischt.

2. Zur Herstellung eines Sonnenbrandpuders werden

40 g Anissäuremethylester

in einem Pulververmischgerät intensiv mit

400 g Reisstärke

400 g kolloidem Ton

100 g Lycopodium

100 g Talcum

in homogene Verteilung gebracht.

- 12 -

709845/0110

43

2617817

3. Zur Herstellung eines entzündungshemmenden Rasierswassers werden

30 g Anissäure-2,2-dimethyl-propylester
zusammen mit einer Lösung von

5 g Zitronensäure
30 g Glycerin in
100 g Hammameliswasser

mit einer parfümierten, 80 %igen alkoholischen Zubereitung zu insgesamt 1000 g vereinigt.

4. Zur Herstellung einer Sonnenschutzcreme werden

40 g Glycerinmonostearat
160 g Bienenwachs
420 g Mineralöl
50 g Ceresin
50 g einer Absorptionsbase auf Basis von
Cholesterin, Bienenwachs, Stearylalkohol
und Vaseline
30 g Anissäurebutylester
40 g Benzylsalicylat

bei 65°C zusammengeschmolzen. In diese warme Mischung wird ein auf die gleiche Temperatur erwärmtes Gemisch von

247 g Wasser
13 g Borax
2 g p-Oxybenzoësäuremethylester

unter starkem Rühren eingearbeitet, und die erhaltene Creme wird bis zum Erreichen der Raumtemperatur weiter geführt.

709845/0110

- 13 -

14

2617817

5. Zur Herstellung einer Sonnenschutzemulsion wird in in auf ca. 80°C erwärmtes Gemisch von

20 g Glycerinmonostearat

70 g Stearinsäure

30 g Ölsäure

20 g Cetylalkohol

40 g Anissäurebenzylester

40 g p-Methoxy-zimtsäure-2-äthylhexylester

unter heftigem Rühren eine Mischung von 800 g Wasser, 10 g Glycerin und 9 g Triäthanolamin gegeben. Anschließend wird die erhaltene Lotion kalt gerührt.

Vorstehende Emulsion lässt sich auch unter Mitverwendung eines Treibgases im Verhältnis 80 Teile Lotion : 20 Teilen Treibgas in Aerosolform verpacken.

Anstelle der in den vorgenannten Rezepturen eingesetzten Alkoxybenzoësäureester können mit gleich gutem Erfolg auch die anderen vorstehend aufgeführten Alkoxybenzoësäureester verwendet werden.

- 14 -

709846/0110



Doc. 1-1 on ss 14 from WPIL using MAX

©Derwent Information

Alkoxy-benzoate esters used as antiinflammatories for cosmetics - esp. sunscreening compsns., pref. together with UV absorbers**Patent Number : BE-853846***International patents classification : A61K-007/44 A61K-031/23 A61L-023/00 C07C-069/62***• Abstract :**

BE-853846 A Alkoxybenzoates are of formula (I); (where R1=1-6C alkyl R2 is 1-8C alkyl, cyclohexyl, phenyl or benzyl). Pref. (I) are used at 0.01-10, esp. 0.5-5 wt.%, esp. together with conventional UV absorbers (II) present at 1-10, esp. 2-6 wt.%. (I) are formulated in conventional aq. solns. or suspensions, emulsions, oils, creams, powders etc. Typical (II) are alkyl p-aminobenzoates; menthyl or bornyl anthranilates, 7,8-dihydroxycoumarin, benzylidene acetophenone urocaninic acid etc. Used in shaving lotions, compsns. for treating insect bites, baby lotions etc. All (I) tested had 'toxicity' >1g/kg (test animal and method of administration not specified).

• Publication data :

Patent Family : BE-853846 A 19771024 DW1977-43 *
NL7703593 A 19771025 DW1977-45
DE2617817 A 19771110 DW1977-46
JP52130929 A 19771102 DW1977-50

US4136165 A 19790123 DW1979-05
FR2400898 A 19790427 DW1979-22
GB1571340 A 19800716 DW1980-29
CH-626803 A 19811215 DW1982-06
IT1075836 B 19850422 DW1985-45
JP87005883 B 19870207 DW1987-09

Priority n° : 1976DE-2617817 19760423

Covered countries : 9

Publications count : 10

• Patentee & Inventor(s) :

Patent assignee : (HENK) HENKEL & CIE GMBH

• Accession codes :

Accession N° : 1977-75901Y [43]

• Derwent codes :

Manual code : CPI: D08-B07 D09-E E10-
G02F
Derwent Classes : D21 E14 P34

• Update codes :

Basic update code : 1977-43
Equiv. update code : 1977-45; 1977-46;
1977-50; 1979-05; 1979-22; 1980-29; 1982-
06; 1985-45; 1987-09

